Révision 30/01/2025

ITEM 244 : ADÉNOME HYPOPHYSAIRE

Fiche réalisée en priorisant les informations et rangs comme suit : Fiche LiSA > Collèges (Endocrino > Neurochirurgie)

- Microadénome < 10 mm ou macro-adénome > 10 mm : généralement antéhypophysaire, bénin, sécrétant ou non.
- Découverte fortuite d'une lésion hypophysaire, bilan en fonction de la clinique et de la taille de la lésion :
  . Macro adénome = recherche **d'hypersécrétion** et **d'insuffisance.**
  . Micro adénome = recherche **d'hypersécrétion,** mais **pas d'insuffisance** (sauf insuf. gonadotrope : microprolactinome).

SYNDROME TUMORAL	Céphalées	- Classiquement frontales ou rétro-orbitaires, localisées, isolées ou associées à une HTIC, sans proportionnalité avec la taille de l'adénome.
	Troubles visuels	- Compression des voies optiques (dont chiasma), à fond d'œil longtemps normal. - Gêne visuelle, impression de voile devant les yeux, difficulté à fixer un point, sensation de manque d'un mot à la lecture ➝ acuité visuelle longtemps conservée. - Champ visuel : quadranopsie temporale supérieure, puis hémianopsie bitemporale. ➝ Parfois atypique : scotome, hémianopsie temporale supérieure périphérique et paracentrale, simple agrandissement de la tâche de Mariotte…
	Autres signes (tardifs)	- Envahissement du sinus caverneux : ophtalmoplégie (nerfs III, IV et VI), atteinte du nerf trijumeau. - HTIC = en cas de tumeur volumineuse (rare) s'étendant vers les citernes pré-pédonculaires et pré-pontiques : céphalées, nausées, vomissements, paralysie du VI, œdème papillaire au FO. - Brèche ostéoméningée (du plancher sellaire et sinus sphénoïdal) : rhino-liquorrhée, méningite. ➝ Aucune atteinte de la post-hypophyse : ne donne jamais de diabète insipide (sauf cas particulier de l'apoplexie hypophysaire ou après chirurgie de l'adénome).
SYNDROME D'HYPERSECRETION	Adénome monosécrétant (par ordre de fréquence)	- Adénome à prolactine (lactotrope) : prolactinome. - Adénome à GH (somatotrope) : acromégalie. - Adénome à FSH/LH (gonadotrope) : hypergonadisme hypergonadotrope. - Adénome à ACTH (corticotrope) : maladie de Cushing. - Adénome à TSH (thyréotrope) : hyperthyroïdie centrale.
	Adénome mixte	= Adénome à GH + prolactine (fréquent) ou à GH + TSH (rare). ➝ L'atteinte associée de plusieurs axes est due de façon quasi-certaine à un adénome hypophysaire.
	Hyperprolactinémie	- Prolactinome : micro- ou macro-adénome ➝ taux de prolactine associé à la masse tumorale. - Hyperprolactinémie de déconnexion : macro-adénome ➝ taux de prolactine < 150-200 ng/ml. ➝ Un taux > 150-200 ng/ml est quasi-obligatoirement lié à un prolactinome. ➝ Un taux < 150-200 ng/ml peut être lié à un « petit » prolactinome ou à un macro-adénome non prolactinique qui comprime la tige pituitaire et entraine une hyperprolactinémie de déconnexion. ➝ Évolution de la masse tumorale sous agoniste dopaminergique : diminue si prolactinome.
	Excès de TSH	Rare, donne un tableau de thyrotoxicose par hyperthyroïdie centrale avec goitre homogène.
	Excès de LH/FSH	Sous-type d'adénome fréquent, mais le plus souvent cliniquement non fonctionnel. Clinique rare, hyperstimulation ovarienne chez la femme (algies pelviennes), macroorchidies chez l'homme.
INSUFFISANCE ANTE-HYPOPHYSAIRE		= Déficit hormonal d'une ou plusieurs lignées, par destruction des cellules hypophysaires (envahissement tumoral), compression ou envahissement de la tige pituitaire ou fonctionnelle (action freinatrice d'une hypersécrétion sur un autre axe) : début généralement insidieux. - Déficit gonadotrope ++ : atteinte la plus fréquente et la plus précoce. - Déficit somatotrope - Déficit corticotrope : insuffisance corticotrope centrale. - Déficit thyréotrope : hypothyroïdie centrale. ➝ A rechercher systématiquement chez tout patient porteur d'un adénome hypophysaire.
DIAGNOSTIC	IRM hypophysaire – Aspect normal de l'hypophyse	- Diaphragme sellaire horizontal ou concave vers le haut, plancher sellaire régulier. - Hypophyse : taille < 9 mm, situation intra-sellaire, prise de contraste. - Tige pituitaire fine et médiane de face, oblique en bas-avant de profil. - Post-hypophyse : hypersignal postérieur sur les clichés sans injection.
	IRM hypophysaire – Signes indirects	- Bombement vers le haut (convexe) du diaphragme sellaire. - Incurvation vers le bas ou érosion du plancher sellaire. - Déviation de la tige pituitaire controlatérale à la lésion.

		Micro-adénome	= Lésion < 10 mm : arrondie, homogène, hypointense en T1, du fait d'un retard de prise de contraste par rapport au reste de l'hypophyse saine. NB : sémiologie radiologique micro et macroadénomes = rang C dans le paragraphe du collège d'endoc, mais rang B sous le schéma du même collège : laissé rang C (le texte prime, et non repris dans fiche LiSA).
		Macro-adénome	= Lésion > 10 mm : généralement iso-intense en T1 ± hétérogène, mais après injection : hypointense par rapport à l'hypophyse saine, hyperintense au parenchyme cérébral, signes indirects . - Extension : . Supérieure : chiasma optique comprimé, refoulé voire laminé, bandelettes et nerfs optiques, 3e ventricule. . Latérale : sinus caverneux (nerfs, carotide). . Inférieure : sinus sphénoïdal.
		DD	- Craniopharyngiome intrasellaire (mais généralement suprasellaire) : masse hétérogène à composante multiple (tissulaire, kystique, hémorragique), T1 hypo ou hyper, T2 hypersignal souvent associé à un hyposignal, calcifications au scanner (invisibles à l'IRM). - Méningiome intrasellaire : condensation anormale de l'os en regard de la lésion au scanner, prise de contraste intense en IRM, dure-mère épaissie, d'aspect spiculé, prenant le contraste. - Grosse hypophyse de la femme jeune ou de l'adolescente (fortuitome). - Autre : métastase, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune… - Point commun de ces lésions : un diabète insipide est possible.
BILAN	Bilan ophtalmo		= Examen ophtalmologique bilatéral avec étude du champ visuel (Goldman ou périmétrie automatisée) et de l'oculomotricité. - Non systématique, indiqué si : macro-adénome, envahissement du chiasma optique ou d'un sinus caverneux, suspicion diagnostique d'atteinte visuelle ou d'HTIC.
	Bilan hormonal complet		- Test statique de tous les axes à la recherche d'hypersécrétion ou d'insuffisance antéhypophysaire : TSH + T3/T4, testostérone/œstradiolémie + LH/FSH, cortisolémie à 8 h, hypoglycémie insulinique, prolactine. - Test dynamique en 2de intention. ➙ Axe somatotrope (GH) : test dynamique d'emblée et après correction des autres axes.
CAS PARTICULIERS	Apoplexie hypophysaire (rare)		= Nécrose ou hémorragie aiguë d'un adénome hypophysaire, parfois en post opératoire : tableau de début brutal. - Céphalées violentes, pseudosyndrome méningé, HTIC. - Troubles visuels (compression du chiasma), paralysie oculomotrice (compression des nerfs du sinus caverneux). - Syndrome confusionnel, coma. - IRM : adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie (aspect hétérogène). - TTT : - Traitement chirurgical en urgence en cas de troubles visuels. - Substitution cortisonique en urgence : hydrocortisone. - Macro-adénome à prolactine : agoniste dopaminergique.
	Adénome gonadotrope		- Plus fréquent chez l'homme. - Syndrome d'hypersécrétion hormonale : atypique, discret, rarement révélateur. - Révélation tardive des signes d'extension : syndrome tumoral, insuffisance antéhypophysaire. - Dosages hormonaux peu utiles. ➙ Le diagnostic d'adénome gonadotrope repose sur l'analyse immunohistochimique de la tumeur.
	Stérilité et adénome hypophysaire		= Nombreux mécanismes, parfois associés. - Syndrome sécrétant : - Hyperprolactinémie (hypogonadisme hypogonadotrope). - Maladie de Cushing (hypogonadisme hypergonadotrope). - Syndrome tumoral : hyperprolactinémie de déconnexion. - Insuffisance antéhypophysaire : insuffisance gonadotrope ou thyréotrope.
TTT	Traitement chirurgical		- Adénectomie sélective par voie trans-**sphénoïdale** rhino-septale, laissant en place l'hypophyse saine. - Complication : - Risque endocrinien (quasi-nul si opérateur entraîné). - Diabète insipide (surtout en cas de microadénome et de maladie de Cushing). - Hématome post-opératoire.
	Radiothérapie		- Complète la chirurgie en cas de macro-adénome volumineux, invasif ou d'exérèse incomplète. - Complication : risque d'insuffisance antéhypophysaire.

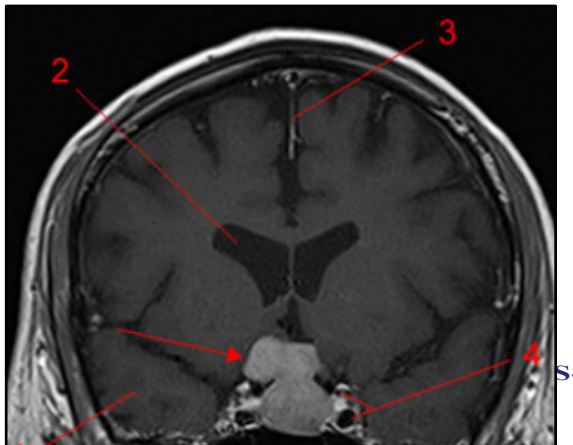
CODEX.:, S-ECN.COM

	Traitement médical	= En cas d'adénome à prolactine : réduction du volume de l'adénome sous agoniste dopaminergique. - Modalités : bromocriptine, jusqu'à normalisation de la prolactine. - Indication : en 1re intention pour tous micro- ou macro-adénome à prolactine. - Traitement chirurgical en cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical.
	Hormonothérapie substitutive	- Hydrocortisone (sans fludrocortisone) en cas de déficit corticotrope → urgence thérapeutique. - Lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie. - Analogue de la GH recombinant en cas de déficit somatotrope. - Déficit gonadotrope : - Oestroprogestatif chez la femme. - Androgène de synthèse chez l'homme. → Ne rétablit pas la spermatogenèse (sous influence de FSH) : FSH 1 injection/j si désir de procréation.
	Traitement freinateur	= En cas de syndrome d'hypersécrétion résiduelle après traitement. - Hypersécrétion résiduelle de GH : somatostatinergique (forme retard), antagoniste de la GH. - Hypersécrétion résiduelle d'ACTH : anti-cortisolique.

INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE

MANIFESTATIONS	= Diagnostic difficile, de début souvent insidieux.		
	Pan-**hypo**-pituitarisme	= Insuffisance antéhypophysaire et post-hypophysaire : généralement post-chirurgical ou par nécrose pituitaire, et non par adénome hypophysaire. - Faciès pâle, « vieillot ». - Dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes : signes constants. - Peau mince, froide, sèche, rides fines. - Dépilation complète des aisselles et du pubis (bonne valeur < 60 ans), cheveux fins soyeux.	
	Insuffisance gonadotrope	Chez l'homme	- Baisse de la libido, trouble de l'érection, testicules petits et mous. - Pilosité du visage raréfiée. - Infertilité.
		Chez la femme	- Aménorrhée ± précédée d'irrégularités menstruelles, sans bouffées de chaleur. - Infertilité. - Dyspareunie par atrophie muqueuse vaginale et vulvaire.
		Dans les 2 sexes	- Déficit prépubertaire : impubérisme ou retard pubertaire. - Déminéralisation osseuse jusqu'à l'ostéoporose.
	Insuffisance corticotrope	- Asthénie, amaigrissement avec anorexie. - Dépigmentation, pâleur (par carence en ACTH). - Tendance à l'hypotension. - Risque d'hypoglycémie (par réduction de la néoglucogenèse) à jeun et à l'effort. - Risque d'hyponatrémie de dilution (sécrétion inappropriée d'ADH sans déficit volémique). - Risque de collapsus vasoplégique par manque de réponse au stress (infection, traumatisme, chirurgie). → Absence de déficit minéralocorticoïde (peu affecté par le déficit en ACTH) contrairement aux insuffisances surrénaliennes périphériques.	
	Insuffisance thyréotrope	- Hypothyroïdie d'intensité variable, souvent moins sévère qu'une cause périphérique. - Sans myxœdème ni goitre.	
	Insuffisance somatotrope	Chez l'adulte (discret)	- Asthénie. - Diminution de la masse et de la force musculaire. - Tendance à l'adiposité abdominale. - Risque d'hypoglycémie majorée si associée à un déficit corticotrope.
		Chez l'enfant (majeur)	- Retard de croissance statural harmonieux. - Risque d'hypoglycémie : très fréquente, souvent révélatrice.
	Anomalies biologiques non spécifiques	- Anémie : déficit thyréotrope. - Hypoglycémie : déficit somatotrope et corticotrope (surtout si associés). - Dyslipidémie : déficit thyréotrope. - Hyponatrémie à secteur extracellulaire normal : déficit corticotrope et thyréotrope.	

BILAN HORMONAL	Axe corticotrope	- Hypoglycémie insulinique : test de référence : absence d'élévation du cortisol > 185 ng/ml (500 nmol/L) lors d'une hypoglycémie < 0,40 g/L (2,2 mmol/L). ➙ Contre-indiqué en cas d'insuffisance coronarienne ou chez l'épileptique. - Test à la Métopirone® anormal : absence d'élévation du composé S > 100 ng/ml (si contre-indication du précédent, très peu utilisé).		
		Autres	- Cortisolémie à 8 h : - Élimine une insuffisance corticotrope si > 135 ng/ml (365 nmol/L). - Affirme une insuffisance corticotrope si < 50 ng/ml (140 nmol/L). - Tests dynamiques indiqués entre ces deux seuils. - Test immédiat au Synacthène® 0,250 mg (analogue de l'ACTH) : réponse normale si cortisolémie > 185 ng/ml (500 nmol/L). - Test à la CRH (100 µg IV) : réponse normale si cortisolémie > 200 ng/ml.	
	Axe thyréotrope	- Dosage de TSH : souvent normale même si déficit thyréotrope (la T3 aussi est souvent normale). - Dosage de T4L = diagnostic de déficit thyréotrope : ↘ T4L sans élévation de TSH.		
	Axe gonadotrope	Pour les 2 sexes : aucun intérêt des tests dynamiques à la GnRH (LHRH).		
		Femme	Non ménopausée	- Œstradiolémie basse, sans élévation de FSH/LH (parfois basse). - Tests dynamiques (à la GnRH) : peu d'intérêt.
			Ménopausée	- Dosage basal de FSH/LH : taux anormalement normal ou diminué.
		Homme	- Testostéronémie basse, sans élévation de FSH/LH. - L'hyperprolactinémie elle-même peut donner un déficit gonadotrope fonctionnel.	
BILAN HORMONAL	Axe somatotrope	➙ Après substitution des autres déficits. - Dosage de l'IGF1 en première intention chez l'enfant. - Test de stimulation de la GH : - Hypoglycémie insulinique (épreuve de référence). - Test à la GHRH + arginine. - Test couplé glucagon + β-bloquant. - Test à la clonidine. ➙ Diagnostic si 2 tests anormaux de stimulation de la GH. ➙ Chez l'adulte : indication de substitution si réponse de la GH < 3 après hypoglycémie insulinique.		
	Axe lactotrope	- Prolactine normale ou élevée par perte du tonus hypothalamique dopaminergique inhibiteur (par déconnexion ou par destruction).		
CAUSE	- Adénome hypophysaire : principale cause d'insuffisance antéhypophysaire, le plus souvent gonadotrope et somatotrope, isolée ou associée à un syndrome d'hypersécrétion et/ou un syndrome tumoral. ➙ IRM hypothalamo-hypophysaire systématique. ➙ Ne donne jamais de diabète insipide : remettre en cause le diagnostic si présent.			
	Déficit isolé	- Pour chaque lignée : évoquer un déficit génétique. - Déficit gonadotrope : hémochromatose, anorexie mentale, hyperprolactinémie, hypercorticisme, syndrome de Kallman-de Morsier.		
	Insuffisance anté-hypophysaire	- Tumeur de la région sellaire : craniopharyngiome, métastase. - Traumatisme crânien : atteinte hypothalamique, hypophysaire ou section de la tige pituitaire. - Iatrogène : post-chirurgie, post-radiothérapie. - Infection : abcès, tuberculose. - Inflammation : hypophysite auto-immune, sarcoïdose, histiocytose. - Syndrome de Sheehan : nécrose hypophysaire lors de l'accouchement (favorisée par l'hyperplasie physiologique et la redistribution vasculaire due à la grossesse).		



IRM cérébral : coupe axiale. Pondération T1.
1 : Nerf optique (cavité orbitaire droite).
2 : Gyrus rectus (lobe frontal gauche).
3 : Lobe temporal (gauche).
4 : Vermis (cervelet).
Flèche : Macroadénome hypophysaire.

HYPERPROLACTINÉMIE

Hyperprolactinémie : pathologie fréquente (1-1,5% des adultes), dans la majorité des cas d'origine médicamenteuse.
- Inhibition constante de la sécrétion de prolactine par la dopamine hypothalamique (sous influence de TSH et œstrogènes).
- Action directe sur la glande mammaire : stimulation de la lactation (inhibée par les œstrogènes).
- Action indirecte sur la sécrétion de GnRH (par altération de la pulsatilité) : insuffisance gonadotrope centrale.

DIAGNOSTIC	C	Chez la femme	- Galactorrhée spontanée ou le plus souvent uniquement provoquée (80 %) : significative seulement si faite de liquide lactescent, à distance du post-partum. - Aménorrhée (90 %) ou oligoménorrhée, ou simples irrégularités ou spanioménorrhées. - Anovulation sans troubles des règles (5 % des cas) : infertilité.
		Chez l'homme	- Galactorrhée ou gynécomastie (rare), baisse de la libido, troubles de l'érection. - Ces troubles sont souvent négligés : découverte sur sd tumoral.
		Dans les 2 sexes	- Déminéralisation osseuse, avec risque d'ostéoporose.
	Bio	Dosage de la prolactinémie	- Diagnostic initial : taux de prolactinémie > 20 ng/ml. - Vérification ++ du dosage en laboratoire d'hormonologie spécialisé (possible macro-prolactine : agrégation de prolactine, perturbant le dosage avec une fausse hyperprolactinémie). ➞ Hyperprolactinémie > 200 ng/ml : en faveur d'un macro-adénome à prolactine. ➞ Hyperprolactinémie à 100-200 ng/ml : en faveur d'un microadénome à prolactine. ➞ Hyperprolactinémie à 20-100 ng/ml : en faveur d'une autre cause d'hyperprolactinémie.
	Éliminer une cause non hypophysaire		➞ Bilan : prise médicamenteuse, β-hCG, TSH, fonction rénale. - Physiologique : grossesse, allaitement. - Hyperprolactinémie iatrogène ++ : taux généralement < 150, sauf avec neuroleptiques et dompéridone : 200 voire 350 ng/ml) neuroleptique (phénothiazine, halopéridol, sulpiride), antidépresseur tricyclique, IMAO, métoclopramide, dompéridone, œstrogènes, morphinique, vérapamil, méthyldopa, antihistaminique (cimétidine, ranitidine). - Hypothyroïdie. - Hyperœstrogénie : contraception hormonale, SOPK. - Défaut d'élimination : insuffisance rénale.
	Rechercher une cause centrale		➞ IRM hypothalamo-hypophysaire d'emblée après élimination des causes médicamenteuses ou générales.
		Adénome à prolactine	= Micro- ou macro-adénome à prolactine (respectivement tumeur < ou > 10 mm). - Taux de prolactine corrélé à la masse tumorale. - > 200 : macroprolactinome. - < 200 : tumeur non hypophysaire (déconnexion), micro-prolactinome ou rarement macro-prolactinome peu secrétant.
		Lésion de la tige pituitaire	= Hyperprolactinémie de déconnexion par section traumatique, envahissement tumoral ou infiltration. - Tumorale : adénome non prolactinotrope, craniopharyngiome, gliome, méningiome. - Traumatique. - Inflammatoire : sarcoïdose, tuberculose, histiocytose. - Iatrogène : post-chirurgicale ou post-radiothérapie.

ACROMÉGALIE

DIAGNOSTIC	C		= Signes cliniques d'apparition lente, sur 5-10 ans, souvent non remarqués par le patient, son entourage ou le médecin traitant. Les complications sont parfois révélatrices.
		Syndrome dysmorphique	- Extrémités (mains et pieds) : élargies, en « battoir », doigts élargis, épaissis, boudinés, peau de la paume épaissie ➞ nécessité d'élargir son alliance, changement de pointure. - Rx de main : élargissement des phalanges avec aspect « en houppe ». - Visage : nez élargi, épaissi, pommettes saillantes, front bombé, lèvres épaisses, rides marquées, tendance au prognathisme, macroglossie. - Rx du crâne : épaississement de la voute crânienne, pneumatisation des sinus frontaux, hypertrophie des clinoïdes et de la protubérance occipitale externe. - Tronc : élargissement du thorax, projection du sternum, cyphose dorsale (polichinelle). - Viscéromégalie : cardiomégalie, hépatomégalie, splénomégalie, goitre, dolichocôlon.

		Signes généraux	- Asthénie fréquente, parfois syndrome dépressif. - Sueurs, nocturnes, malodorantes. - Céphalées (même sans adénome hypophysaire volumineux). - Syndrome du canal carpien, ou simples acroparesthésies. - Arthralgies diffuses. - HTA (50 %). - Atteinte ORL : ronflement nocturne voire SAOS, hypoacousie, voix rauque.
		Complication cardio-vasculaire	- Cardiomyopathie hypertrophique (septum et paroi post du VG) : insuffisance cardiaque diastolique avec débit cardiaque basal augmenté (syndrome hyperkinétique), puis systolique → principale cause de mortalité. - Valvulopathie acromégalique (rare).
		Complication métabolique	- Intolérance au glucose, diabète. - Hypercalciurie, hyperphosphorémie.
		Arthropathie acromégalique périphérique	- Touchant les grosses articulations : genoux, épaules, mains, poignets, hanches. - Arthralgie de rythme mécanique, parfois inflammatoire. - Rx : interligne articulaire élargi, ostéophytes exubérants, ossification des insertions tendineuses.
		Rhumatisme acromégalique	- Touche surtout le rachis : lombalgie de type mécanique. - Rx = spondylose d'Erdheim : coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, avec aspect biconcave des vertèbres et concavité exagérée du mur postérieur.
		Autres complications	- Syndrome d'apnée du sommeil (2/3 des malades) : apnées obstructives ou mixtes. - Goitre (souvent multinodulaire), splénomégalie, hépatomégalie. - Polype du côlon, avec risque augmenté de cancer colorectal → suivi coloscopique régulier.
	Bio	Dosage de la GH	= Variations fortes dans le nycthémère : peu utile à doser de manière isolée.
		Dosage de l'IGF1 = dépistage	= Variations plus faibles (1/2 vie longue) : concentration plasmatique augmentée. → Un dosage normal d'IGF1 élimine une acromégalie (à interpréter selon l'âge).
		Test dynamique = confirmation	= Absence de freinage de la GH lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale. - Diagnostic positif : la GH reste > 0,4 ng/ml après HGPO, voire réponse paradoxale (stimulation).
BILAN	Bilan étiologique		- Évoquer et rechercher l'acromégalie si 2 comorbidités (asthénie, sueurs, prise de poids, ronflement, canal carpien). - Triple bilan nécessaire : tumoral, retentissement fonctionnel hypophysaire, recherche de complications. - Adénome somatotrope : quasiment la seule cause d'acromégalie → IRM hypothalamo-hypophysaire. - Sécrétion paranéoplasique (exceptionnelle).
	Bilan des complications		- Cardiaque : ECG, échocardiographie. - Métabolique : glycémie à jeun, glycémie lors de l'HGPO. - Dépistage systématique d'un SAOS : oxymétrie nocturne, voire polysomnographie. - Coloscopie régulière (tous les 3 ans).

SYNDROME DE CUSHING

Syndrome de Cushing = manifestations cliniques et biologiques d'une hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes.

MANIFESTATIONS	C	Hypercatabolisme protidique	- Amyotrophie prédominante au niveau des ceintures et de l'abdomen : discrète (signe du tabouret), parfois responsable d'une fatigabilité à la marche. - Atrophie cutanée et sous-cutanée, avec lenteur à la cicatrisation. - Peau amincie, ecchymoses au moindre choc, purpura vasculaire. - Vergetures cutanées larges (> 1 cm), pourpres, orientées horizontalement sur les flancs et à la racine des membres, ou à disposition radiaire dans la région mammaire et périombilicale. → Signes les plus spécifiques d'un syndrome de Cushing.
		Redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux	- Obésité androïde (mais prise de poids modérée) facio-tronculaire, avec amyotrophie des membres.

			- Visage érythrosique, congestif, hypertrophie des boules de Bichat (pommettes) avec varicosités et télangiectasies**.** - Comblement des creux sus-claviculaires, nuque en « bosse de bison ». - Augmentation du rapport taille/hanche**.**
		Autres anomalies morphologiques	- Symptômes d'hyperandrogénie : hirsutisme modéré (duvet à la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton, ébauche de favoris), séborrhée, lésions acnéiques (non liées au Cushing, mais à son étiologie). - Œdème des membres inférieurs discrets.
		Signes métaboliques	- HTA**.** - Ostéoporose, volontiers costale ou vertébrale. - Déficit gonadotrope : . Spanioménorrhée, voire aménorrhée 2ndr, sans bouffées de chaleur. . Baisse de la libido, troubles de l'érection**.** - Troubles psychiatriques : irritabilité, anxiété, insomnie, tendance dépressive, exceptionnellement tableau psychiatrique aigu (psychose hallucinatoire, tendance suicidaire). - Susceptibilité aux infections**.**
	Bio	Anomalies non spécifiques	- Intolérance au glucose, voire diabète (1/3 des cas).
DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	Dosage statique		- Cortisol libre urinaire (CLU) = examen de choix (le plus spécifique, corrélé à la sévérité) : apprécie la quantité de cortisol produite sur l'ensemble du nycthémère, répété sur 3 jours consécutifs (bien expliquer, car difficile à réaliser rigoureusement). - Dosage plasmatique du cortisol matinal : peu utile ➙ une cortisolémie normale n'élimine pas le diagnostic (pour mémoire les œstroprogestatifs majorent la cortisolémie).
	Perte du rythme circadien		= Dosage du taux de cortisol à minuit (concentration physiologique minimale). - Dosage plasmatique du cortisol à minuit : - Valeur < 18 ng/ml ou < 50 nmol/L : élimine le diagnostic. - Valeur > 72 ng/ml ou > 200 nmol/L : affirme le diagnostic. ➙ Ne peut être réalisé qu'en hospitalisation. - Dosage salivaire du cortisol à minuit : réalisable en ambulatoire, sur 3 jours, non remboursé.
	Test de freinage		= Mise en évidence de la perte de rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes (dexaméthasone, non reconnu lors du dosage de la cortisolémie) sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire. - Test de freinage minute en 1re intention : test de dépistage le plus simple et le plus fiable (le plus sensible), risque de faux positif ➙ élimine un syndrome de Cushing devant des signes non spécifiques. - Test de freinage standard : en 1re intention chez le patient observant, ou en 2de intention pour confirmer le diagnostic si absence de freinage au test minute ou test statique anormal.
		Test de freinage minute	= Mesure de la cortisolémie matinale entre 6 h et 8 h après prise orale de 1 mg de dexaméthasone la veille à 23 h : le plus simple, réalisable en ambulatoire. - Seuils (variable) : . Élimine le diagnostic si cortisolémie < 18 ng/ml (50 nmol/L). . En faveur d'hyperC non freinable si reste > 18. ➙ Test très sensible, mais peu spécifique (10-20 % de faux positifs). - Attention les inducteurs enzymatiques accélèrent le catabolisme de la DXM.
		Test de freinage standard (faible)	= Mesure du cortisol urinaire pendant 48 h, puis prise de 0,5 mg de dexaméthasone toutes les 6 h (2 mg/j pendant 2 jours) avec recueil du cortisol urinaire pendant 48 h. - CLU < 10 µg/jour le dernier jour : élimine un syndrome de Cushing.

ÉTIOLOGIE	*ACTH-dépendant*		- Mélanodermie**.** - Stimulation excessive des surrénales : hyperplasie bilatérale, hypersécrétion de glucocorticoïdes ± d'androgènes à taux modérés, voire de minéralocorticoïdes**.**
		Adénome corticotrope (70 %)	= Maladie de Cushing : microadénome dans 90 % des cas, prédominance féminine. - Argument diagnostique : sensibilité diminuée à l'ACTH, mais avec conservation d'un rétrocontrôle négatif ➙ réponse au test de freinage fort à la dexaméthasone.
		Syndrome paranéoplasique (10 %)	= Sécrétion tumorale d'une hormone ACTH-like (non différenciable de l'ACTH). - Cause principale : cancer pulmonaire à petites cellules, tumeur bronchique carcinoïde**.**

BILAN ETIOLOGIQUE	*ACTH-indépendant*		- Cause plus rare : tumeur endocrine du pancréas, tumeur thymique, tumeur carcinoïde digestive, cancer médullaire de thyroïde. - Argument diagnostique : perte totale de sensibilité à l'ACTH, même au freinage fort.
		Fonctionnel	- Hypercortisolisme fonctionnel : stress intense, dépressions sévères, psychoses, alcoolisme. ➞ Signes clinique modérés, signes cataboliques absents.
		= Sécrétion autonome de cortisol par une tumeur surrénale. - Rétrocontrôle négatif sur l'ACTH : freine la sécrétion controlatérale.	
		Adénome surrénalien (10 %)	= Tumeur bénigne, encapsulée, de petite taille. - Distinction difficile avec un corticosurrénalome, risque de transformation maligne : surveillance régulière prolongée après traitement.
		Corticosurrénalome (10 %)	= Tumeur maligne, de grande taille. - Association fréquente à une sécrétion d'aldostérone et d'androgènes (par dédifférenciation). - De très mauvais pronostic : rapidement invasive localement et à distance (foie, poumon).
		Autre	- Hyperplasie micronodulaire ou macro-nodulaire des surrénales : rare (1 %).
	➞ L'association d'un syndrome de Cushing avec une hyperandrogénie importante et un hyperminéralocorticisme signe souvent une atteinte maligne (corticosurrénalome ou syndrome paranéoplasique).		
	Dosage de l'ACTH plasmatique		- ACTH effondré ➞ origine surrénalienne. - ACTH normal/élevé (inadapté) ➞ origine extrasurrénalienne (ACTH-dépendant).
	ACTH effondré	- TDM surrénalien (sans et avec injection). - Scintigraphie au iodo-cholestérol.	
		En faveur d'un adénome bénin - Sans signe de gravité. - Imagerie : tumeur surrénale unilatérale de petite taille, bien limitée, non invasive. - Scintigraphie : fixation localisée, exclusive et homogène, extinction de la surrénale controlatérale.	**En faveur d'un corticosurrénalome** - Signe de gravité : hyperandrogénie, AEG, syndrome tumoral abdominal, hyperminéralocorticisme. - Imagerie : tumeur surrénale unilatérale, de grande taille, mal limitée, invasive, ADP, MT hépatique. - Scintigraphie : absence de fixation (dédifférenciation).
	ACTH inadapté	- IRM hypothalamo-hypophysaire : adénome généralement de petite taille, possiblement non vu. ➞ Une IRM hypothalamo-hypophysaire normale n'élimine pas une maladie de Cushing. - Test de freinage fort à la dexaméthasone (2 mg/6 h-pendant 2 jours, ou 8 mg à minuit). - Test de stimulation à la CRH ou à la dDAVP (Minirin®).	
		Adénome corticotrope (vrai Cushing) - Mélanodermie modérée. - Sans signe de gravité. - Microadénome à l'IRM (50 % des cas). - Freinage au test de freinage fort. - Réponse explosive (↗ ACTH et cortisolémie) au test de stimulation à la CRH et à la dDAVP. - Rapport LPH/ACTH = 1 (clivage équimolaire).	**Syndrome paranéoplasique (carcinoïde)** - Tumeur ectopique ACTH-secrétante. - Mélanodermie intense. - Signes de gravité : hyperandrogénie, AEG. - Absence de freinage au test de freinage fort. - Absence de stimulation au test de stimulation. - Rapport LPH/ACTH dissocié (> 6). ➞ TDM TAP (tumeur de petite taille, souvent inaperçue). ➞ Scintigraphie à l'octréotide.
	Cathétérisme des sinus pétreux	= Après et avant stimulation par CRH (± dDAVP) : en cas de doute diagnostique. - Maladie de Cushing : concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droits et gauches (1re veine de drainage de l'hypophyse) par rapport à une veine périphérique. - Sécrétion paranéoplasique : absence de gradient d'ACTH pétro-périphérique.	

DIABÈTE INSIPIDE

Un adénome hypophysaire ne s'accompagne jamais d'un diabète insipide, sauf en postopératoire à l'occasion d'une apoplexie hypophysaire.
➞ La présence d'un diabète insipide chez un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire doit donc faire rechercher une autre étiologie.

DIE

- Polyurie **> 2,5-3 L/24 h** d'urines **hypotoniques** (OsmU < 300 mOsm/L).

	- Polydipsie équivalente à la diurèse, le + souvent > 3L/24 h (OsmP normale). - Sd PolyU-PolyD + lésion à l'IRM : DI central par carence en ADH (vasopressine) et test de restriction hydrique inutile. NB : Rappel test de restriction hydrique : hospitalier (dangereux), différencie DI central idiopathique et polydipsie primaire.
	- **DI central : carence en ADH.** - DI néphrogénique : résistance à l'ADH (vasopressine). - Polydipsie primaire. - DI gestationnel très rare (lyse précoce d'ADH par Ez placentaire).
DIAGNOSTIC	- Persistance nocturne : en faveur d'une organicité. - Quantification nycthémérale des apports et de diurèse. - Forme sévère : diagnostic sur clinique et tests simples : . OsmU < 200 mOsm/L et Natrémie > 145 mmol/L. . Test thérapeutique à la desmopressine. . IRM hypophysaire. - Forme partielle (OsmU 300-800) : . Test de restriction hydrique couplé au dosage de vasopressine (ou de la copeptine).
DI	Diabète insipide néphrogénique à vasopressine haute : - Maladie rénale, HyperCa, hypoK, iatrogène (12-40 %, lithium++). IRM hypophysaire : - Hypersignal spontané de posthypophyse (par vasopressine). - Cherche anomalie hypophyse ou tige pituitaire.
ÉTIOLOGIES	- Causes tumorales : < 30 ans : craniopharyngiome, germinome. > 50 ans : métastase ++. - Traumatisme, chirurgie, ischémique, anoxique, Sheehan, toxique. - Infectieuse, inflammatoire, auto-immune, granulomateuse. - Idiopathique… - Génétiques très rares.
TTT	= Desmopressine (vasopressine). - En l'absence : boire en grande quantité pour éviter une déshydratation.